

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

□APPAURIN

2 mg obložena tableta

5 mg obložena tableta

10 mg tableta

diazepam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Apaurin 2 mg obložena tableta

Jedna obložena tableta sadrži 2 mg diazepam.

Apaurin 5 mg obložena tableta

Jedna obložena tableta sadrži 5 mg diazepam.

Apaurin 10 mg tableta

Jedna tableta sadrži 10 mg diazepam.

Pomoćne supstance:

	2 mg obložene tablete	5 mg obložene tablete	10 mg tablete
laktoza	89,7 mg	86,8 mg	117,1 mg
saharoza	51,1 mg	37,73 mg	/
Sunset Yellow žuto FCF bojilo (E110)	0,0016 mg	/	/
crno bojilo PN (E151)	/	/	0,00285 mg

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

Apaurin 2 mg obložena tableta: okrugle, izbočene, svijetlonarančaste boje.

Apaurin 5 mg obložena tableta: okrugle, izbočene, svijetlozelene boje.

Tableta.

Apaurin 10 mg tableta: okrugle, svijetloplave, s razdjelnom crtom na jednoj strani i utisnutim žigom na drugoj strani. Tableta se može dijeliti na jednake polovine.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Anksioznost

Benzodiazepini su indicirani samo kad je poremećaj težak te onesposobljava ili do krajnjih granica iscrpljuje bolesnika.

Za oralni način davanja, Apaurin je indiciran za suzbijanje simptoma anksioznosti, nemira i napetosti zbog stanja psihoneuroze i prolaznih poremećaja zbog nekih okolnosti.

Apstinencija od alkohola

Kod bolesnika koji apstiniraju od alkohola može se primijeniti za ublažavanje simptoma akutne agitacije, tremora i halucinacija.

Mišićno-koštana bol

Ovaj lijek je dobra dodatna terapija za olakšavanje mišićno-koštane boli zbog spazma ili lokalnog patološkog procesa (upala mišića ili zglobova, traume itd.).

Također se može upotrijebiti za suzbijanje spastičnosti koju uzrokuju bolesti spinalnih i supraspinalnih interneurona, kao što je cerebralna paraliza i paraplegija te atetoza i generalizirana mišićna rigidnost.

Antikonvulzivna terapija

Oralnim načinom primjene Apaurin se može primijeniti kao dodatna terapija kod konvulzivnih poremećaja, međutim, kao monoterapija nije bio dokazano koristan. U takvim slučajevima liječnici trebaju periodično procijeniti svrsishodnost lijeka za svakog bolesnika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doza treba biti individualno određena na temelju potreba svakog pojedinca. Potrebno je primijeniti najnižu moguću djelotvornu dozu, osobito od djece, starijih i oslabljenih bolesnika te onih s bolešću jetre i niskom razinom serumskog albumina.

Potrebno ga je primijeniti u napovoljnije vrijeme za bolesnika, obično uvečer ili noću.

Ako se smatra nužnim, bolesnika treba redovno provjeravati na početku liječenja, s ciljem smanjivanja doze i učestalosti doziranja te na taj način preduhitriti predoziranje zbog nakupljanja lijeka.

Doza za odrasle je:

Simptomi anksioznosti: 2 do 10 mg , 2 - 4 puta na dan, ovisno o težini simptoma.

Simptomatso ublažavanje akutnog ustezanja alkohola: 10 mg, 3 - 4 puta tokom prva 24 sata, zatim se smanji na 5 mg 3 - 4 puta na dan, prema potrebi.

Pomoćna terapija za ublažavanje mišićno-koštanog spazma: 2 do 10 mg, 3 - 4 puta na dan.

Pomoćna terapija u antikonvulzivnom liječenju: 2 do 10 mg, 2 - 4 puta na dan.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija: 2 - 2,5 mg, 1-2 puta na dan, uz postepeni porast doze u skladu s potrebom i tolerancijom; kao općeniti pravilo, 0,1 - 0,3 mg/kg na dan. Benzodiazepini se ne smiju davati djeci prije pažljive procjene indikacije. S obzirom da djeca različito reagiraju na lijekove koji djeluju na CNS, liječenje treba započeti najnižom dozom te ju povećavati ako je potrebno. Ne smije se davati djeci mlađoj od 6 mjeseci.

Starije osobe: Preporučena doza za starije bolesnike i bolesnike s bolestima koje su ih oslabile te bolesnike s bubrežnim ili jetrenom insuficijencijom je 2 - 2,5 mg, 1- 2 puta na dan, uz kasnije povećanje doze u skladu s potrebom i podnošljivošću.

Oštećena bubrežna ili jetrena funkcija: U liječenju bolesnika s bubrežnim ili jetrenim bolestima potreban je poseban oprez kod prilagođavanja doze za svakog bolesnika.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja treba biti kratkotrajno koliko god je moguće (vidjeti dio 4.4). Bolesnika treba ponovno procijeniti u redovnim intervalima, također je potrebno ponovno procijeniti potrebu za nastavljenjem liječenja, osobito kod bolesnika koji nemaju simptome.

Nakon liječenja koje traje 6 sedmica ne treba očekivati veliko poboljšanje, zbog čega treba dugotrajno liječenje razmotriti kao terapiju održavanja. Tokom produžene terapije održavanja potrebno je uvesti redovite intervale bez medikacije kako bi se procijenila potreba za nastavak liječenja. Odluka može biti usvojena samo na temelju procjene bolesnikovog ljekara. Međutim, liječenje se ne smije naglo prekinuti, nego se doza mora postupno smanjivati. Djelotvornost kod dugotrajnog liječenja (npr. dužeg od 6 mjeseci) nije ispitana u sistemskim kliničkim ispitivanjima.

4.3. Kontraindikacije

Diazepam je kontraindiciran kod bolesnika:

- s preosjetljivosti na aktivnu supstancu ili koju od pomoćnih supstanci koje su navedene u dijelu 6.1.
- s miastenijom gravis
- s teškom respiratornom insuficijencijom
- sa sindromom apneje u spavanju
- s teškom jetrenom insuficijencijom

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Istovremena primjena alkohola/CNS depresora

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu diazepama i alkohola i/ili depresorima CNS. Takva istovremena primjena može pojačati kliničke učinke diazepama, koji mogu uključiti tešku sedaciju te klinički značajnu respiratornu i/ili kardiovaskularnu depresiju (vidjeti dio 4.5).

Rizik pri istodobnoj primjeni s opioidima

Istovremena primjena Apaurina i opioida može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih se rizika sedativi poput benzodiazepina ili benzodiazepinima srodnih lijekova kao što je Apaurin s opioidima trebaju propisivati samo bolesnicima za koje nema drugih načina liječenja. Ako se donese odluka o propisivanju Apaurina istovremeno s opioidima, potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što najkraće moguće (vidjeti također opštu preporuku za doziranje u dijelu 4.2.). Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se smislu preporučuje informirati bolesnike i njihove skrbnike (kad je to primjenjivo) o mogućoj pojavi simptoma (vidjeti dio 4.5.).

Alkohol ili zloupotreba droga u anamnezi

Diazepam se može primijeniti samo uz krajnji oprez kod bolesnika s alkoholizmom ili zloupotrebom lijeka u anamnezi. S izuzetkom na potonje je liječenje akutnih simptoma ustezanja.

Kod starijih i oslabljenih bolesnika treba primjenjivati niže doze.

Kod liječenja bolesnika s oštećenom bubrežnom ili jetrenom funkcijom treba poduzeti uobičajene mjere opreza.

Podnošljivost

Nakon ponavljane dugotrajne primjene diazepama može doći do malog gubitka djelotvornosti učinaka diazepama.

Ovisnost

Primjena benzodiazepina može voditi do razvoja fizičke i psihološke ovisnosti (vidjeti dio 4.8). Rizik od razvoja ovisnosti raste s dozom i trajanjem liječenja. Također je veći kod bolesnika s pozitivnom anamnezom alkoholizma ili zloupotrebe lijekova.

Jednom kad je razvijena ovisnost, simptomi ustezanja kao što su glavobolja, bol u mišićima, iznimna anksioznost, napetost, nemir, konfuzija i razdražljivost javit će se kod naglog prekida liječenja. U teškim slučajevima mogu se pojaviti sljedeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, ukočenost i trnci u ekstremitetima, preosjetljivost na svjetlo, buku i fizički kontakt, halucinacije i epileptički napadi (vidjeti dio 4.8).

Povratna nesanica i anksioznost

Tokom prekida liječenja opisana je pojava prolaznog sindroma sa simptomima zbog kojih se pristupilo liječenju diazepamom, a koji su se sada pojavili u pojačanom obliku. Oni mogu biti udruženi s drugim reakcijama koje uključuju promjenu raspoloženja, anksioznost ili poremećaje spavanja te nemir. Budući da je rizik za fenomen ustezanja/povratka simptoma veći nakon naglog prekida liječenja, preporučuje se postupno smanjivanje doze, sve dok se potpuno ne obustavi.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja treba biti što je moguće kraće (vidjeti dio 4.2).

Liječenje se ne smije nikada produžiti bez ponovne procjene bolesnikova stanja.

Moglo bi biti korisno obavijestiti bolesnika o ograničenom trajanju liječenja kada se ono uvodi te precizno objasniti kako će doza biti progresivno smanjivana. Također je važno da bolesnik bude svjestan mogućnosti pojave povratnog fenomena kako bi se smanjila njegova zabrinutost zbog takvih simptoma koji se mogu pojaviti kod prekida liječenja diazepamom.

Postoje dokazi da se u slučaju benzodiazepina s kratkim djelovanjem može pojaviti fenomen ustezanja unutar intervala doziranja između dviju primjena, osobito kad su doze visoke.

Kad se primjenjuju benzodiazepini dugog djelovanja, važno je upozoriti da se ne zamjenjuju s benzodiazepinima kratkog djelovanja jer se mogu razviti simptomi ustezanja.

Amnezija

Benzodiazepini mogu inducirati anterogradnu amneziju čak i kod terapijskih doza, a rizik raste s povećanjem doze. Amnestički učinci mogu biti popraćeni poremećajima u ponašanju.

Psihijatrijske i 'paradoksalne' reakcije

Benzodiazepini mogu izazvati paradoksalne reakcije kao što su nemir, agitacija, razdražljivost, agresivnost, deluzija, bijes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i drugi štetni učinci na ponašanje. Ako se pojave ovi simptomi, liječenje treba prekinuti.

Vjerovatnije je da će se takve reakcije pojaviti kod djece i starijih bolesnika.

Bolesnici posebnih grupa

Sigurnost i djelotvornost kod djece u dobi ispod 6 mjeseci nisu utvrđene. Diazepam treba primijeniti samo ako ne postoje terapijske alternative.

Trajanje liječenja kod djece mlađe od 6 mjeseci treba biti što je moguće kraće. Stariji bolesnici trebaju primati niže doze. Niže doze se također preporučuju kod bolesnika s kroničnom respiratornom insuficijencijom zbog rizika od depresije disanja.

Benzodiazepini nisu namijenjeni bolesnicima s jakom insuficijencijom jetre zbog rizika pojave encefalopatije.

Benzodiazepini se ne preporučuju za primarno liječenje psihotičnih bolesti.

Benzodiazepine ne treba primjenjivati kao monoterapiju za liječenje depresije ili anksioznosti koja je popraćena depresijom (kod takvih bolesnika može biti potaknut suicid).

Primjena antagonista benzodiazepina (flumazenila) nije preporučljiva kod bolesnika s epilepsijom koji su na hroničnoj terapiji diazepamom (ili nekim drugim benzodiazepinom) jer nagla supresija protektivnog učinka agonista benzodiazepina može rezultirati napadima kod bolesnika s epilepsijom, usprkos činjenici da jedan takav antagonist intrinzički očituje blagi antikonvulzijski učinak.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka

Apaurin 2 mg i 5 mg obložene tablete i Apaurin 10 mg tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom na galaktozu, Lappovim oblikom smanjene aktivnosti laktaze ili malapsorpcijom glukoze/galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Apaurin 2 mg i 5 mg obložene tablete sadrže saharozu. Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom na fruktozu, malapsorpcijom glukoze/galaktoze ili manjkom saharoza-izomaltaze ne smiju uzimati ovaj lijek. Saharozu može štetiti zubima.

Apaurin 2 mg obložene tablete sadrže Sunset Yellow žuto FCF bojilo (E110), koje može uzrokovati alergijske reakcije.

Apaurin 10 mg tablete sadrže crno bojilo PN (E151), koje može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije između lijekova

Diazepam se većinom metabolizira na farmakološki aktivne metabolite N-desmetildiazepam, temazepam i oksazepam. Oksidativni metabolizam diazepamom vrši se pomoću izoenzima CYP3A4 i CYP2C19 P450 citokroma. Ispitivanje *in vitro* pokazuje da je oblik CYP3A onaj koji primarno provodi reakciju hidroksilacije, dok je N-demetilacija posredovana s CYP2C19 i CYP3A. Rezultati *in vivo* studija na dobrovoljcima potvrdili su *in vitro* opažanja. Iz tog razloga, supstrati koji su modulatori CYP3A i/ili CYP2C19 mogu promijeniti farmakokinetiku diazepamom. Lijekovi kao što su cimetidin, ketokonazol, fluvoksamin, fluoksetin i omeprazol, koji su inhibitori CYP3A ili CYP2C19 mogu dovesti do intenzivnije i dugotrajnije sedacije. Također postoje studije u kojima je dokazano da diazepam mijenja metaboličku eliminaciju fenitoina.

Supstance koje inhibiraju neke enzime jetre (naročito citokrom P450) mogu pojačati djelovanje benzodiazepina. U manjem opsegu, odnosi se to i na one benzodiazepine koji se metaboliziraju isključivo konjugacijom.

Cisaprid uzrokuje prolazno povećanje sedativnog učinka diazepamom, a zbog brze apsorpcije povećava se rizik za omamljenost.

Farmakodinamske interakcije između lijekova

Učinci na sedaciju, disanje i hemodinamiku mogu se pojačati ako se diazepam primjenjuje s drugim lijekovima s centralnim djelovanjem kao što su antipsihotici, hipnotici, anksiolitici/sedativi, antidepresivi, narkotički analgetici, antikonvulzivi, anestetici, sedirajući antihistaminici ili alkohol.

Istovremena primjena narkotičkih analgetika može poticati psihološku ovisnost zbog jačanja učinaka koji izazivaju euforiju.

Sedativni učinak može biti pojačan kada se lijek primjenjuje u kombinaciji s alkoholom, koji može djelovati na sposobnost za vožnju i upotrebu mašina.

Uzimanje alkohola i/ili depresora CNS treba izbjegavati kod bolesnika koji primaju diazepam (vidjeti dio 4.4).

Opioidi

Istovremena primjena lijekova sa sedativnim učinkom kao što su benzodiazepini ili benzodiazepinima srodni lijekovi kao što je Apaurin s opioidima povećava rizik pojave sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti uslijed aditivnog depresivnog učinka na centralni nervni sistem. Doziranje i trajanje istovremene primjene potrebno je ograničiti (vidjeti dio 4.4.).

Za mjere opreza koje se odnose na druge depresore CNS, uključujući alkohol, pogledajte dio 4.9.

4.6. Trudnoća i dojenje

Ako se lijek propisuje ženi u fertilnoj dobi, treba je upozoriti da se javi svojem ljekaru radi prekida uzimanja lijeka ako planira trudnoću ili sumnja da je trudna.

Ako je zbog posebnih kliničkih razloga lijek u visokim dozama davan tokom zadnje faze trudnoće ili tokom porođaja, mogu se, zbog farmakološkog djelovanja diazepamama, očekivati učinci na novorođenče kao što su hipotermija, hipotonija, nepravilnosti srčanog ritma, slabo sisanje i umjerena respiratorna depresija.

Nadalje, djeca majki koje su kronično uzimale benzodiazepine tokom zadnjeg stadija trudnoće mogu razviti fizičku ovisnost te mogu biti rizični za razvoj simptoma ustezanja u postporođajnom periodu. Stoga je neophodan poseban oprez prije primjene diazepamama tokom porođaja jer pojedinačne visoke doze uzrokuju nepravilnosti srčanog ritma i hipotoniju kod fetusa, smanjeno sisanje, hipotermiju i umjerenu respiratornu depresiju kod novorođenčadi. Treba se sjetiti da kod novorođenčadi (osobito kod nedonoščadi) još nije potpuno razvijen enzimatski sistem koji je odgovoran za metabolizam i eliminaciju ovog lijeka.

Budući da su benzodiazepini nađeni u majčinome mlijeku, ne smiju se davati dojiljama.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

☐ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Bolesnici liječeni diazepamom ne smiju voziti niti rukovati mašinama, budući da sedacija, amnezija, slabija koncentracija i narušena funkcija mišića može štetno djelovati na njihovu sposobnost. Nadalje, nedovoljno sna može povećati vjerojatnost smanjene budnosti (vidjeti dio 4.5).

Također treba uzeti u obzir da alkohol pojačava ove učinke.

4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave jesu umor, omamljenost te slabost mišića i općenito ovise o dozi. Pojavljuju se prvenstveno na početku liječenja i općenito nestaju s nastavljanjem primjene.

Poremećaji nervnog sistema

Ataksija, dizatrija, nejasan govor, glavobolja, tremor, omaglica. Anterogradna amnezija može se pojaviti čak i kod terapijskih doza, a rizik raste povećanjem doze. Amnestički učinci mogu biti popraćeni neprimjerenim ponašanjem.

Psihijatrijski poremećaji

Poznato je da se tokom liječenja benzodiazepinima mogu pojaviti paradoksalne reakcije kao što su nemir, agitacija, agresija, bijes, noćne more, neprijateljsko raspoloženje, halucinacije, psihoza, neprikladno ponašanje. U tom slučaju liječenje treba prekinuti. Ove reakcije će se vjerovatnije pojaviti kod djece i starijih bolesnika.

Također su zabilježene konfuzija, emocionalna pasivnost, pogoršanje budnosti, depresija, povećanje ili smanjenje libida.

Ovisnost

Kronična primjena (čak i u terapijskim dozama) može dovesti do razvoja fizičke i psihološke ovisnosti. Prekid liječenja može rezultirati pojavom fenomena ustezanja ili povratka simptoma. Prijavljeni su slučajevi zloupotrebe benzodiazepina (vidjeti dio 4.4).

Traumatske ozljede, otrovanje i komplikacije zbog postupanja

Kod bolesnika koji uzimaju benzodiazepine zabilježeni su padovi i lomovi. Rizik od tih nuspojava veći je kod bolesnika koji istovremeno uzimaju druge sedative (uključujući alkoholna pića) i kod starijih bolesnika.

Gastrointestinalni poremećaji

Mučnina, suha usta ili pojačana salivacija, zatvor i drugo.

Poremećaji oka

Diplopija, zamagljen vid.

Krvožilni poremećaji

Hipotenzija, oslabljena cirkulacija.

Pretrage

Nepravilan srčani ritam, veoma rijetko povišene razine transaminaza i povišena razina alkalne fosfataze u krvi.

Poremećaji bubrega i urinarnog trakta

Inkontinencija, retencija urina.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Najčešće reakcije na koži jesu kožni osip, urtikarija, pruritus, eritematozni osip. Ovi slučajevi u većini nisu ozbiljni.

Kod većine slučajeva s jakim kožnim reakcijama (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza i multiformni eritem), istovremeno davanje i bolesnici s oslabljenim općim stanjem smatraju se važnim zbunjujućim faktorima.

Poremećaji uha i labirinta

Vrtoglavica.

Srčani poremećaji

Zatajivanje srca, uključujući srčani arrest.

Hepatobilijarni poremećaji

Vrlo rijetko žutica.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Respiratorna depresija, uključujući respiratornu insuficijenciju.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekodirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

**Odobreno
ALMBIH
2.12.2021.**

Benzodiazepini većinom uzrokuju somnolenciju, ataksiju, dizatriju i nistagmus. Predoziranje diazepamom je rijetko opasno po život ako je primijenjen samo diazepam, iako može prouzročiti arefleksiju, apneju, hipotenziju, kardiorespiratornu depresiju i komu. Ako se pojavi koma, ona obično traje samo nekoliko sati ali može biti i produljena te se javljati ciklički, osobito kod bolesnika starije dobi. Depresorni respiratorni učinci su ozbiljniji kod bolesnika s respiratornom bolešću.

Benzodiazepini pojačavaju učinke drugih depresora centralnog nervnog sistema, uključujući alkohol.

Liječenje

Bolesnika bez vitalnih simptoma treba nadzirati te uvesti suportivne mjere ovisno o bolesnikovu kliničkom statusu. Iznimno je kod nekih bolesnika potrebno simptomatsko liječenje kako bi se ublažili kardiorespiratorni učinci i učinci na središnji živčani sistem uzrokovani predoziranjem.

Kako bi se spriječila daljnja apsorpcija lijeka, potrebno je primijeniti prikladnu metodu, npr. liječenje aktivnim ugljenom tokom prvih 1 - 2 sata. Ako se primjenjuje aktivni drveni ugljen, kod somnolentnih bolesnika je važno održavanje dišnih putova prohodnima. Kao iznimna mjera može se razmotriti lavaža želuca za predoziranje uzrokovano ingestijom različitih lijekova.

Ako je depresija CNS-a jaka, potrebno je razmotriti primjenu antagonista benzodiazepina flumazenila (Anexate). Treba ga primijeniti samo pod strogim nadzorom. Budući da ima kratko poluvrijeme (oko jedan sat), bolesnike kojima je dan flumazenil treba pratiti nakon što njegovi učinci iščeznu. Flumazenil treba davati uz najveći mogući oprez u kombinaciji s lijekovima koji snižuju prag za napadi (npr. triciklički antidepressivi). Pogledajte SPC flumazenila (Anexate) za više informacija o pravilnoj primjeni ovog lijeka.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutska skupina: derivati benzodiazepina, ATC oznaka: N05BA01.

Diazepam je benzodiazepinski trankvilizer s anksiolitičkim, sedativnim, mišićno-relaksirajućim i antikonvulzivnim učincima, koji poboljšava djelovanje gama-aminomaslačne kiseline (GABA), najvažnijeg moždanog inhibitornog neurotransmitera.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Diazepam se brzo i potpuno apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, a vršna plazmatska koncentracija se pojavljuje kroz 30 - 90 minuta nakon oralne primjene.

Distribucija

Diazepam i njegovi metaboliti se u velikom obimu vežu na proteine plazme (diazepam: 98%).

Diazepam i njegovi metaboliti prolaze kroz krvno-moždanu barijeru i placentu, a njegova koncentracija u majčinome mlijeku iznosi oko jedne desetine od koncentracije u plazmi majke. Volumen raspodjele dostiže 0,8 - 1,0 l/kg u stanju ravnoteže. Poluvrijeme raspodjele doseže do 3 sata.

Metabolizam i biotransformacija

Diazepam se uglavnom metabolizira u farmakološki aktivne metabolite kao što su N-desmetildiazepam, temazepam i oksazepam.

Oksidativni metabolizam diazepama posredovan je izoenzimima CYP3A i CYP2C19. Oksazepam i temazepam su dodatno konjugirani glukuronskom kiselinom.

Eliminacija

Plazmatska koncentracija diazepama ima bifazično poluvrijeme s početnom brzom fazom raspodjele nakon koje slijedi produljena terminalna faza eliminacije (poluvrijeme do 48 sati). Poluvrijeme aktivnog metabolita N-desmetildiazepama može dostići 100 sati. Diazepam i njegovi metaboliti se izlučuju u mokraći, većinom u konjugiranom obliku. Klirens diazepama iznosi 20 - 30 ml/min.

Farmakokinetika i posebne kliničke okolnosti

Poluvrijeme izlučivanja može biti produljeno kod novorođenčadi, starijih bolesnika i bolesnika s bolestima jetre. Poluvrijeme diazepama se ne mijenja kod bolesnika sa zatajenjem bubrega.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Studija plodnosti na štakorima koji su primali oralni diazepam u dozi od 100 mg/kg/dan, pokazala je smanjenje broja trudnoća i broja preživjelih potomaka.

Studija na štakorima koji su primali 80 - 300 mg/kg/dan i kunićima koji su primali 20 - 50 mg/kg/dan, nije pokazala teratogene učinke na potomke. Obrnuto, diazepam je teratogen kod miševa u dozama od 45 - 50 mg/kg/dan, 100 mg/kg/dan i 140 mg/kg/dan te kod hrčaka u dozi od 280 mg/kg/dan.

Studije mutagenosti iznjedrile su kontradiktorne rezultete.

Mušjaci miševa koji su u hrani primali diazepam imali su povećanu učestalost tumora jetre. Druge studije ne pokazuju karcinogeno djelovanje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Apaurin 2 mg obložena tableta

- *jezgra tablete:*

laktoza monohidrat

kukuruzni škrob

povidon

talk (E553b)

magnezij stearat (E572)

- *ovojnica tablete:*

saharoza

arapska guma (E414)

talk (E553b)

Sunset Yellow žuto FCF bojilo (E110)

karnauba vosak (E903)

žuti vosak

šelak (E904)

Apaurin 5 mg obložena tableta

- *jezgra tablete:*

laktoza monohidrat

kukuruzni škrob

povidon

talk (E553b)

magnezij stearat (E572)

- *ovojnica tablete:*

saharoza

arapska guma (E414)

talk (E553b)

kinolin žuto bojilo (E104)

indigotin (E132)

karnauba vosak (E903)

žuti vosak

šelak (E904)

Apaurin 10 mg tableta

laktoza monohidrat

crno bojilo PN (E151)

kukuruzni škrob

povidon

talk (E553b)

magnezij stearat (E572)

patent plavo V bojilo (E131)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok trajanja

Apaurin 2 mg obložena tableta i Apaurin 5 mg obložena tableta: 5 godina.

Apaurin 10 mg tableta: 5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 30 °C.

Odobreno
ALMBIH
2.12.2021.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Apaurin 2 mg obložena tableta

Blistar (Al-folija, PVC folija): 30 obloženih tableta u kutiji (2 x 15 tableta u blisteru).

Apaurin 5 mg obložena tableta

Blistar (Al-folija, PVC folija): 30 obloženih tableta u kutiji (2 x 15 tableta u blisteru).

Apaurin 10 mg tableta

Blistar (Al-folija, PVC folija): 30 tableta u kutiji (2 x 15 tableta u blisteru).

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo Mesto, Republika Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo Mesto, Republika Slovenija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo

Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

□APPAURIN , 2 mg obložena tableta: 04-07.3-2-2000/21 od 02.12.2021.

□APPAURIN , 5 mg obložena tableta: 04-07.3-2-2001/21 od 02.12.2021.

□APPAURIN , 10 mg tableta: 04-07.3-2-2002/21 od 02.12.2021.

**Odobreno
ALMBIH
2.12.2021.**